

1

ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症に係る安全対策について

	成分名	販売名（会社名）
成分名 販売名（会社名）	①ガドジアミド水和物 ②ガドペンテト酸ジメグルミン ③ガドキセト酸ナトリウム ④ガドテリドール ⑤ガドテル酸メグルミン	①オムニスキャン静注32%，同静注32%シリンジ5mL，同静注32%シリンジ10mL，同静注32%シリンジ15mL，同静注32%シリンジ20mL（第一三共）他 ②マグネビスト静注，同静注シリンジ（バイエル薬品）他 ③EOB・プリモビスト注シリンジ（バイエル薬品） ④プロハンス静注5mL，同静注10mL，同静注15mL，同静注20mL，同静注シリンジ13mL，同静注シリンジ17mL（ブラッコ・エーザイ） ⑤マグネスコープシリンジ，マグネスコープ静注38%シリンジ10mL，同静注38%シリンジ15mL，同静注38%シリンジ20mL（ゲルベ・ジャパン）
薬効分類等	その他の診断用薬	
効能・効果	①磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影 脳・脊髄造影 躯幹部・四肢造影 ②磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影 脳・脊髄造影 躯幹部・四肢造影 ③磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の造影 ④磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影 脳・脊髄造影 躯幹部・四肢造影 ⑤磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影 脳・脊髄造影 躯幹部・四肢造影	

1. はじめに

磁気共鳴コンピューター断層撮影（以下、「MRI」という。）検査に用いられるガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis，以下、「NSF」という。）については、平成19年6月の本誌「医薬品・医療機器等安全性情報」No.237及び平成19年12月の同No.242で紹介してきた。

現在、国内で承認されているガドリニウム造影剤は、ガドジアミド水和物、ガドペンテト酸ジメグルミン、ガドキセト酸ナトリウム、ガドテリドール及びガドテル酸メグルミンの5成分であるが、今般、これら5成分について副作用の報告状況、海外における状況を評価し、平成23年9月20日、製造販売業

者に対し使用上の注意の改訂を指示したので、その内容等について紹介する。

2. 腎性全身性線維症の副作用報告の状況等について

(1) 国内における状況

ガドリニウム造影剤について、各医薬品の販売開始から平成23年7月26日までの副作用報告のうち、「腎原性全身性線維症」(ICH国際医薬品用語集 (MedDRA) 日本語版) に該当するものの件数は下表のとおりであった。

	腎原性全身性線維症 (件)	うち、因果関係が否定できないと評価されたもの (件)
ガドジアミド水和物	13	12
ガドペンテト酸ジメグルミン	8	2
ガドキセト酸ナトリウム	0	0
ガドテリドール	1	0
ガドテル酸メグルミン	0	0

合計22件について因果関係を精査した結果、ガドジアミド水和物及びガドペンテト酸ジメグルミンの副作用報告のうち、それぞれ12件及び2件については医薬品とNSFとの因果関係が否定できないと評価され、これら因果関係が否定できないと評価された副作用報告の多くが、透析を要する重篤な腎障害のある患者であった。

なお、これら14件を含め、いずれの症例も平成19年の注意喚起以前にガドリニウム造影剤が投与されNSFを発症した症例であり、注意喚起が行われた以後、国内においてガドリニウム造影剤が投与され新規にNSFを発症した副作用報告はされていない。

(2) 海外における状況

ガドリニウム造影剤投与症例でのNSFに関しては、(i) 平成18年頃より海外において副作用報告が散見されていること、(ii) NSFが皮膚及び結合組織の線維化を伴うまれな疾患であり、関節の可動性障害や他の器官に影響を及ぼして死亡に至る可能性があること、(iii) 腎機能障害患者で発症していること、(iv) 確立した治療法が存在していないこと、などから、各国でNSFの発症リスクを最小化する動きがとられてきている。

欧州医薬品庁 (EMA) では、NSFの発症はガドリニウム造影剤の構造的な特性に依存するとして、ガドリニウムイオンの安定性及びNSFの症例集積等を総合的に判断した上で、各成分のNSFの発症リスクを以下のように3段階 (高リスク, 中リスク, 低リスク) に分類^{注)}しており、米国食品医薬品庁 (FDA) でも、このEMAのリスク分類に準じた形で取り扱っている。

注) EMAにおけるリスク分類

高リスク：ガドジアミド水和物、ガドペンテト酸ジメグルミン

中リスク：ガドキセト酸ナトリウム

低リスク：ガドテリドール、ガドテル酸メグルミン

(3) ガドリニウム造影剤使用に関する関連ガイドラインについて

日本医学放射線学会・日本腎臓学会による「腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン¹⁾」では、造影MRI検査にあたっての使用指針を示しており、「緊急検査などでやむを得ない場合を除き、腎機能（糸球体濾過量（Glomerular Filtration Rate, 以下、「GFR」という。))を評価すべきである。臨床的には、性別、年齢、及び血清クレアチニン値から推算GFR（推算糸球体濾過量（Estimated Glomerular Filtration Rate, 以下、「eGFR」という。))を算出して腎機能を評価することが推奨される。なお、血清クレアチニン値は、できるだけ造影MRI検査日直近のデータを使用する。」旨が明記されている。また、終末期腎障害、慢性腎不全、急性腎不全の患者については、「原則としてガドリニウム造影剤を使用せず、他の検査法で代替すべき」とされており、「やむを得ずガドリニウム造影剤を使用しなければならない場合には、NSF発症報告の多いガドリニウム造影剤の使用を避けることが望ましい」とされている。

更に、GFRが60mL/min/1.73m²以上の場合には、「ガドリニウム造影剤使用後のNSF発症の危険性が高いとする根拠は乏しい」ものの、GFRが30mL/min/1.73m²以上、60mL/min/1.73m²未満の場合には、「実際にNSF発症の報告もあり、ガドリニウム造影MRI検査による利益と危険性とを慎重に検討した上で、その使用の可否を決定する必要がある」とされている。

3. 検討結果と安全対策について

以上を踏まえ、専門家による検討を行った結果、警告欄にNSFに関する注意を設けるなど使用上の注意を改訂し、更なる注意喚起を行うことが適切と判断し、平成23年9月20日、製造販売業者に対し使用上の注意の改訂を指示したので、医療関係者においても、適正使用の推進を通じた安全確保にご協力をお願いする。

ガドジアミド水和物

[警告]

警告

重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では、十分留意すること。

[禁忌]

重篤な腎障害のある患者〔腎性全身性線維症を起こすことがある。また、本剤の主たる排泄経路は腎臓であり、腎機能低下患者では、排泄遅延から急性腎不全等の症状が悪化するおそれがある。〕

[慎重投与]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者

[重要な基本的注意]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者に本剤を投与する場合には、患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること。

長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR（estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過値）が30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎不全の患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、本剤の投与を避けること。

ガドペンテト酸ジメグルミン

[警告]

警告

重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では、十分留意すること。

[禁忌]

重篤な腎障害のある患者〔腎性全身性線維症を起こすことがある。また、本剤の主たる排泄臓器は腎臓であり、腎機能低下患者では排泄遅延から急性腎不全等、症状が悪化するおそれがある。〕

[慎重投与]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者

[重要な基本的注意]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者に本剤を投与する場合には、患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること。

長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR（estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過値）が30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎不全の患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、本剤の投与を避けること。

ガドキセト酸ナトリウム

[警告]

警告

重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では、十分留意すること。

[慎重投与]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者

[重要な基本的注意]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者に本剤を投与する場合には、患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること。

長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR（estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過値）が30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎不全の患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、本剤の投与を避け、他の検査法で代替することが望ましい。

[重大な副作用(類薬)]

腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis：NSF）：類薬において、重篤な腎障害のある患者への使用後に、腎性全身性線維症を発現した症例が報告されているので、投与後も観察を十分に行い、皮膚のそう痒、腫脹、硬化、関節の硬直、筋力低下等の異常の発生には十分留意すること。

ガドテリドール

[警告]

警告

重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では、十分留意すること。

[慎重投与]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者

[重要な基本的注意]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者に本剤を投与する場合には、患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること。

長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR（estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過値）が30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎不全の患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、本剤の投与を避け、他の検査法で代替することが望ましい。

[副作用
(重大な副作用)]

腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis：NSF）：外国において、重篤な腎障害のある患者への本剤使用後に、腎性全身性線維症を発現した症例が報告されているので、投与後も観察を十分に行い、皮膚のそう痒、腫脹、硬化、関節の硬直、筋力低下等の異常の発生には十分留意すること。

ガドテル酸メグルミン

[警告]

警告

重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では、十分留意すること。

[慎重投与]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者

[重要な基本的注意]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者に本剤を投与する場合には、患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること。

長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR（estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過値）が30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎不全の患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、本剤の投与を避け、他の検査法で代替することが望ましい。

[副作用
(重大な副作用)]

腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis：NSF）：外国において、重篤な腎障害のある患者への本剤使用後に、腎性全身性線維症を発現した症例が報告されているので、投与後も観察を十分に行い、皮膚のそう痒、腫脹、硬化、関節の硬直、筋力低下等の異常の発生には十分留意すること。

〈参考文献〉

- 1) 腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン（第2版：2009年9月2日改訂）（NSFとガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会（日本医学放射線学会・日本腎臓学会））